



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

Offenlegungsschrift

DE 198 46 514 A 1

⑯ Aktenzeichen: 198 46 514.9
⑯ Anmeldetag: 9. 10. 1998
⑯ Offenlegungstag: 20. 4. 2000

⑯ Int. Cl.⁷:
C 07 D 403/04
C 07 D 403/14
C 07 D 405/12
C 07 D 401/12
C 07 D 417/14
A 61 K 31/415
C 07 H 13/12
// (C07D 403/04,
231:56,239:42)

DE 198 46 514 A 1

⑯ Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑯ Erfinder:
Feurer, Achim, Dr., 51519 Odenthal, DE; Straub, Alexander, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Robyr-Fürstner, Chantal, Dr., 45470 Mülheim, DE;
Stasch, Johannes-Peter, Dr., 42651 Solingen, DE;
Perzborn, Elisabeth, Dr., 42327 Wuppertal, DE;
Hütter, Joachim, Dr., 42349 Wuppertal, DE;
Dembowsky, Klaus, Dr., 42115 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑯ Neue Heterocycl-methyl-substituierte Pyrazole
⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft neue Heterocycl-methyl-substituierte Pyrazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herzkreislauferkrankungen.

DE 198 46 514 A 1

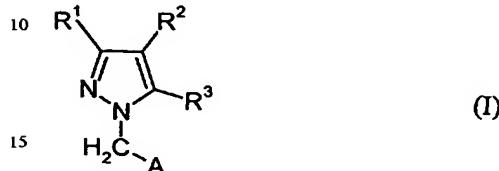
DE 198 46 514 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Heterocycl-methyl-substituierte Pyrazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen.

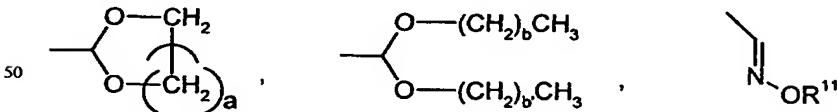
Es ist bereits bekannt, daß 1-Benzyl-3-Aryl-kondensierte Pyrazol-Derivate die Thrombozytenaggregation inhibieren (vgl. EP 667 345 A1).

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Heterocycl-methyl-substituierte Pyrazole der allgemeinen Formel (I)



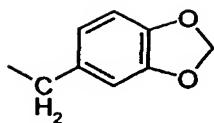
in welcher
R¹ für einen 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Stickstoffatomen steht, der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Wasserstoff, Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Mercapto, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Phenyl und/oder durch eine Gruppe der Formel

-NR⁴R⁵
substituiert ist, worin
R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder
R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR⁶ enthalten kann,
worin
R⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁷ substituiert sein kann,
worin
R⁷ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -SiR⁸R⁹R¹⁰ bedeutet,
worin
R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



oder S(O)_cNR¹²R¹³
substituiert ist, worin
b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,
a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,
R¹¹ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und
R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten
oder
R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest NR¹⁴ enthalten kann,
worin
R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

DE 198 46 514 A 1



5

bedeutet,
oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,
und
der 6-gliedrige aromatische Heterocyclus R¹, welcher bis zu 3 Stickstoffatome enthält, 1- bis 3-fach gleich oder verschieden durch

(A) geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 7 bis 20 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen und 1 bis 2 Doppelbindungen,

15

geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen und 1 bis 2 Dreifachbindungen,
wobei Alkenyl bzw. Alkinyl eine Doppel- bzw. Dreifachbindung am Anknüpfungspunkt zum Heterocyclus R¹ besitzen,

Cycloalkoxy mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,

20

oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
wobei die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkoxy- und Aryl-Reste ihrerseits gegebenenfalls und im Fall Aryl = Phenyl zwingend substituiert sind durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Mercaptyl, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen,

25

durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
durch 5- bis 6-gliedriges Hetaryl, mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
und/oder

durch eine Gruppe der Formel

30

-NR^aR^b

worin

R^a und R^b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei diese gegebenenfalls durch

35

Hydroxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
oder

40

R^a und R^b gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch

Hydroxy substituiert ist und der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^c enthält,

45

worin
R^c Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
und/oder

durch eine Gruppe der Formel

45

-OR^d

50

worin

R^d geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -SiR^eR^fR^g bedeutet,

55

worin
R^e, R^f und R^g gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
und/oder

55

(B) durch einen 3- bis 14-gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der gesättigt oder ungesättigt sein kann und 1 bis 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthält und gegebenenfalls durch Halogen, Phenyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, -NR^hRⁱ,
wobei

60

R^h und Rⁱ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten

65

oder
R^h und Rⁱ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^j enthält,

DE 198 46 514 A 1

worin
R^j Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
und/oder
(C) durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, welches zwingend
5 durch eine oder mehrere der folgenden Gruppen
Formyl, Mercaptyl, Nitro, Cyano, cyclisches Acyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes
Acyl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Acylamino mit 6 bis 14 Kohlenstoff-
atomen, Alkoxycarbonyl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, cyclisches
10 Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,
Phenyl, welches gegebenenfalls durch
Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;
5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, das gegebenenfalls durch Ha-
logen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;
-NR^kR^l, wobei einer der Reste R^k und R^l Wasserstoff sein kann und der andere oder beide voneinander unabhängig
15 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoff-
atomen bedeuten oder R^k und R^l gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell
ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder einen
Rest der Formel -NR^m enthält,
worin
20 R^m Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
substituiert ist;
und/oder
(D) durch Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits substituiert ist,
durch Hydroxy, -NRⁿR^o, wobei Rⁿ und R^o gleich oder verschieden Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder
25 cyclisches Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen sein können oder Rⁿ und R^o gemeinsam mit dem
Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenen-
falls zusätzlich ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^p enthält,
worin
30 R^p Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
und/oder
(E) durch halogen-substituiertes Acyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen,
Arylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei der Arylrest gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit je-
weils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;
Heteroarylthio, mit 5- bis 6-gliedrigem Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches
35 gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen
substituiert ist, substituiert ist,
und/oder
(F) durch einen Rest der Formel

40 -SO₂R^q oder -SOR^r

substituiert ist,
wobei
R^q und R^r geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Koh-
45 lenstoffatomen,
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen
oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches gegebenenfalls
50 durch
Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoff-
atomen substituiert ist, bedeuten
und/oder
(G) durch einen Rest -SO₃H substituiert ist
und/oder
55 (H) durch einen Rest -CON=C(NH₂)₂ oder -C=NH(NH₂) substituiert ist
und/oder
(I) durch einen Rest -CONR^sR^t substituiert ist
wobei
R^s und R^t gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 14
60 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen bedeuten,
wobei die besagten Alkyl- oder Cycloalkylreste gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen,
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
65 mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen
substituiert ist,
oder 5- bis 6-gliedriges Heterocycl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches gegebe-
nenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis

DE 198 46 514 A 1

14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
substituiert sind,
und/oder

R^s und R^t Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1
bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, 5

R^s und R^t 3- bis 10-gliedriges gesättigtes, teilweise ungesättigtes oder gänzlich ungesättigtes Heterocyclyl mit 1 bis
5 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ bedeuten, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1
bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, 10

und/oder

R^s und R^t gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Hete-
rocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^u
enthält, 15

wobei
R^u Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
und/oder

(J) durch einen Rest der Formel -NR'R^w substituiert ist,
wobei

R^v und R^w gleich oder verschieden sein können und geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit 7 bis 14 Kohlenstoff-
atomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, -SO₂-Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl,
Hydroxyethyl, Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Alkoxy alkyl mit insgesamt bis zu 8 Kohlen-
stoffatomen, Acyloxymethyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Acylrest (bevorzugt Pivaloyloxymethyl) oder fol-
gende Reste 20

25

30

35

40

45

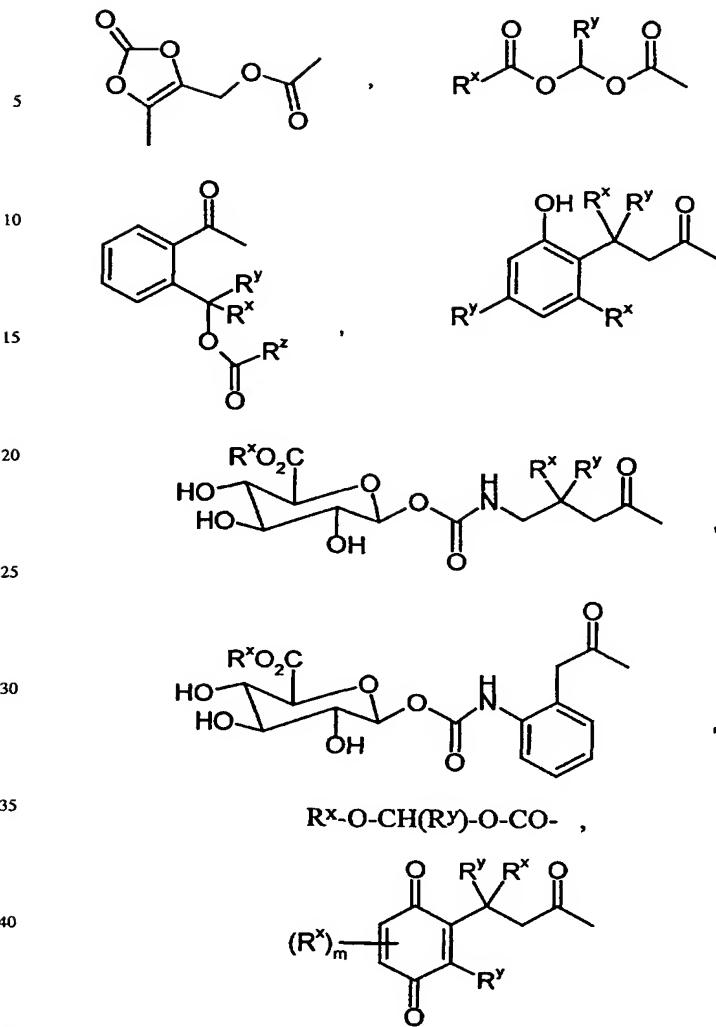
50

55

60

65

DE 198 46 514 A 1



bedeuten,
worin

R^x und R^y gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten.

50 Rechenstabilitäten bedeuten, m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und

R^z geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
oder einer der Reste R^v und R^w gegebenenfalls Wasserstoff bedeuten kann,
und/oder

55 (K) durch einen Rest der Formel -PO(OR)(OR') substituiert ist, wobei

R und R' gleich oder verschieden geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten.

R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxy, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -S(O)_cNR¹²R¹³ substituiert sind, worin c', R¹² und R¹³ die oben angegebene Bedeutung von c, R¹² und R¹³ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind.

A für Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclicus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Mercaptyl, Hy-

DE 198 46 514 A 1

droxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{15}R^{16}$ substituiert ist,
worin

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,
deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfundungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfundungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im allgemeinen die folgende Bedeutung:
Alkyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodecyl, Eicosyl, genannt.

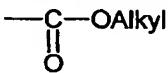
Alkenyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobut enyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.

Alkinyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.

Acyl steht mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, die über eine Carbonylgruppe gebunden sind. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

Alkoxy steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isoproxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Hept oxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

Alkoxy carbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxy carbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Aromatische, gesättigte und ungesättigte Heterocyclen stehen im Rahmen der Erfindung in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen 3- bis 10-gliedrigen oder 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe S, N und/O enthalten und der gegebenenfalls auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Pyrimidyl,

DE 198 46 514 A 1

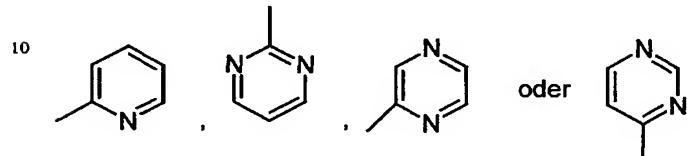
Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Hetaryl steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und

5 Cyclohexyloxy. Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

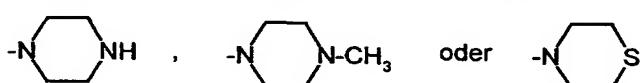
R¹ für einen Rest der Formel



die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Wasserstoff, Formyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl und/oder durch eine Gruppe der Formel -NR⁴R⁵ substituiert sind,

20 worin R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

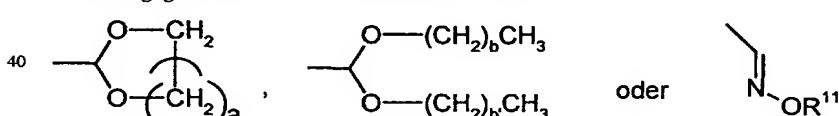
25 R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morphinring oder einen Rest der Formeln



bilden

und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Fluor, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁷ substituiert sein kann,

35 worin R⁷ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert sind, worin

45 b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten, a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

R¹¹ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, und die oben unter R¹ aufgeführten 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclen 1- bis 3-fach gleich oder verschieden durch

50 (A) geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen mit einer Doppelbindung, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung, wobei Alkenyl bzw. Alkinyl eine Doppel- bzw. Dreifachbindung am Anknüpfungspunkt zum Heterocyclus R¹ besitzen,

55 Cycloalkyloxy mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, oder substituiertes Phenyl substituiert sind, wobei die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Cycloalkyloxy-Reste ihrerseits gegebenenfalls und der Phenylrest zwingend substituiert sind durch Carboxyl, Hydroxy, Mercaptyl, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen,

60 durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, durch 5- bis 6-gliedriges Hetaryl, mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder

65 durch eine Gruppe der Formel

-NR^aR^b

DE 198 46 514 A 1

worin

R^a und R^b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei diese gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
oder

R^a und R^b gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel - NR^c enthält,
worin

R^c Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, und/oder durch eine Gruppe der Formel

- OR^d

worin

R^d geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und/oder

(B) durch einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert sind, der gesättigt oder ungesättigt sein kann und 1 bis 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthält und gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, - NR^hR^i , wobei

R^h und R^i gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten
oder

R^h und R^i gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel - NR^j enthält,
worin

R^j Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und/oder

(C) durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, welches zwingend durch eine oder mehrere der folgenden Gruppen

Mercaptyl, Nitro, Cyano, cyclisches Acyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Acylamino mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkoxy carbonyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,

Phenyl, welches gegebenenfalls durch

Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist; - NR^kR^l , wobei einer der Reste R^k und R^l Wasserstoff sein kann und der andere oder beide unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R^k und R^l gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel - NR^m enthält,
worin

R^m Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, substituiert ist, und/oder

(D) durch Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits substituiert ist durch Hydroxy, - NR^nR^o , wobei R^n und R^o gleich oder verschieden Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen sein können oder R^n und R^o gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel - NR^p enthält,
worin

R^p Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, und/oder

(E) durch halogensubstituiertes Acyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Arylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei der Arylrest gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, Heteroarylthio, mit 5- bis 6-gliedrigem Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O oder S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
substituiert sind und/oder

(F) durch einen Rest der Formel

- SO_2R^q oder - SOR^r

DE 198 46 514 A 1

substituiert sind,
wobei
R^q und R^r geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,
5 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten
10 und/oder
(G) durch einen Rest -SO₃H substituiert sind
und/oder
(I) durch einen Rest -CONR^sR^t substituiert sind,
wobei
15 R^s und R^t gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,
wobei die besagten Alkyl- oder Cycloalkylreste gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen,
20 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;
oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
25 substituiert sind,
und/oder
R^s und R^t Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
30 und/oder
R^s und R^t 3- bis 8-gliedriges gesättigtes Heterocyclyl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bedeuten; welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
35 und/oder
R^s und R^t gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^u enthält,
wobei
40 R^u Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
(J) durch einen Rest der Formel -NR^vR^w substituiert sind,
wobei
45 R^v und R^w gleich oder verschieden sein können und geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, -SO₂-Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Alkoxy alkyl mit insgesamt bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Acyloxymethyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Acylrest (bevorzugt Pivaloyloxymethyl) oder folgende Reste

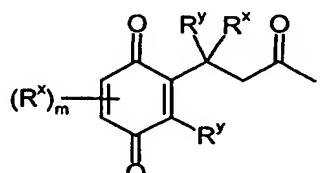
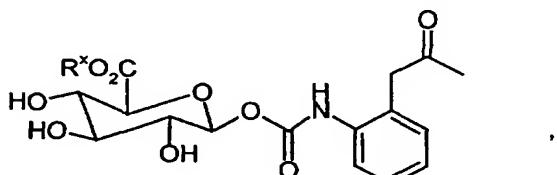
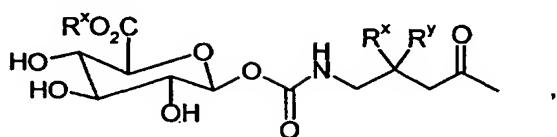
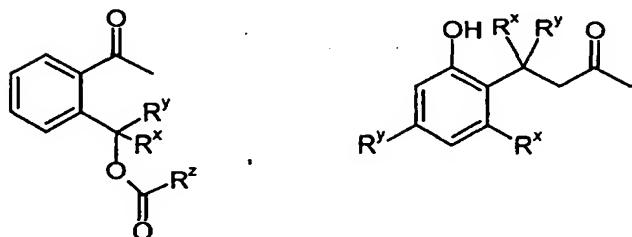
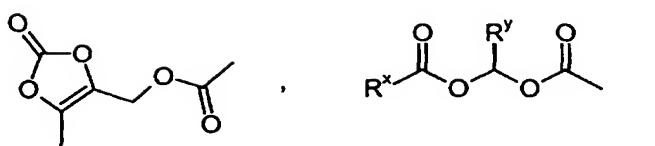
50

55

60

65

DE 198 46 514 A 1



bedeuten,

worin

R^x und R^y gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und

R^z geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet,

oder einer der Reste R^v und R^w gegebenenfalls Wasserstoff bedeuten kann,

(K) durch einen Rest der Formel -PO(OR)(OR') substituiert sind,

wobei

R und R' gleich oder verschieden geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

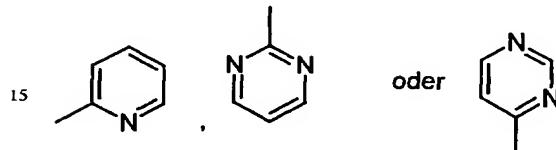
A für Phenyl oder für Tetrahydropyranyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Piperazinyl oder Pyridyl steht, der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl,

DE 198 46 514 A 1

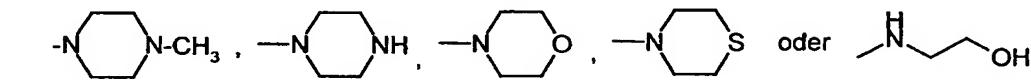
Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_d-NR¹⁵R¹⁶ substituiert sind,
worin

- 5 d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

10 Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher R¹ für einen Rest der Formel



steht,
20 wobei die aufgeführten 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclen R¹, gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Wasserstoff, Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Methylamino, Amino, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Azido oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Acylamino mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
25 und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert sind,
und die oben unter R¹ aufgeführten 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclen 1- bis 3-fach, gleich oder verschieden durch

35 (A) geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung,
geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung,
wobei Alkenyl bzw. Alkinyl ihre Doppel- bzw. Dreifachbindung am Anknüpfungspunkt zum Heterocyclus R¹ besitzen,

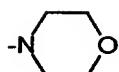
40 Cycloalkyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
substituiertes Phenyl substituiert sind,
wobei die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Cycloalkyloxy-Reste ihrerseits gegebenenfalls und der Phenylrest zwingend substituiert ist durch Carboxyl, Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen,
45 durch Phenyl, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
durch 5- bis 6-gliedriges Hetaryl, mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
und/oder
durch eine Gruppe der Formel

50 -NR^aR^b

worin
55 R^a und R^b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei diese gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
oder

60 R^a und R^b gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus der Formel

DE 198 46 514 A 1

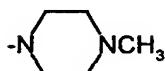


5



10

oder



15

bilden

und/oder durch eine Gruppe der Formel

20

-OR^d

worin

R^d geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen

25

und/oder

(B) durch einen 5- bis 6-gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert sind, der gesättigt oder ungesättigt sein kann und 1 bis 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthält und gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Phenyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, -NR^hRⁱ,

wobei

R^h und Rⁱ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl 30 oder Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten

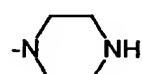
oder

R^h und Rⁱ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel

35

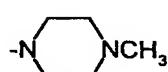


40



oder

45



50

bilden

und/oder

(C) durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, welches zwingend durch eine oder mehrere der folgenden Gruppen

55

Cyano, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,

Phenyl, welches gegebenenfalls durch

Fluor, Chlor, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

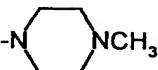
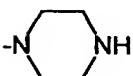
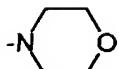
5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

-NR^kR^l, wobei einer der Reste R^k und R^l Wasserstoff sein kann und der andere oder beide unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R^k und R^l gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus der Formel

60

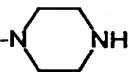
65

DE 198 46 514 A 1

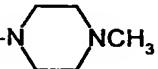


bilden
und/oder

20 (D) durch Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits substituiert ist durch Hydroxy, $-\text{NR}^n\text{R}'$, wobei R^n und R' gleich oder verschieden Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen sein können oder R^n und R' gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus der Formel



oder



bilden
und/oder

40 (E) durch halogensubstituiertes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenylthio, wobei der Phenylrest gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist; Heteroarylthio mit 5- bis 6-gliedrigem Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist; substituiert sind,

45 und/oder

(F) durch einen Rest der Formel

- SO_2R^q oder - SOR'

50 substituiert sind,
wobei

R^q und R' geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

55 Phenyl, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten,

60 und/oder

(G) durch einen Rest - SO_3H substituiert sind

und/oder

(I) durch einen Rest - $\text{CONR}^q\text{R}'$ substituiert sind,
wobei

65 R^q und R' gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
wobei die besagten Alkyl- oder Cycloalkylreste gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlen-

DE 198 46 514 A 1

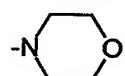
stoffatomen,

Phenyl, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist; oder durch 5- bis 6-gliedriges Heterocycl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, substituiert sind,
und/oder

R^s und R^t Phenyl bedeutet, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
und/oder

R^s und R^t 3- bis 6-gliedriges gesättigtes Heterocycl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bedeuten; welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
und/oder

R^s und R^t gemeinsam mit dem Stickstoffatom eine Gruppe der Formel

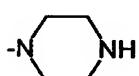


5

10

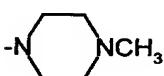
15

20



25

oder



30

bilden

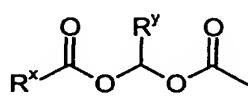
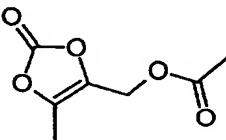
und/oder

(J) durch einen Rest der Formel $-NR^vR^w$ substituiert sind,
wobei

R^v und R^w gleich oder verschieden sein können und Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, SO_2 -Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Acyloxymethyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Acylrest (bevorzugt Pivaloyloxymethyl) oder folgende Reste

35

40

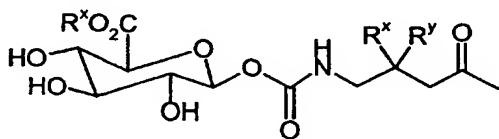


45



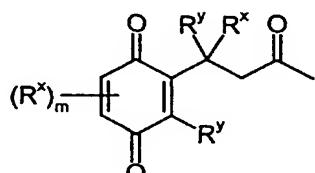
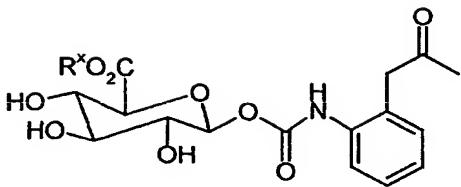
50

55



60

65



bedeuten,
wobei

R^x und R^y gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

25 R^z für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Aryl und
m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und/oder
einer der Reste R^v und R^w gegebenenfalls Wasserstoff bedeuten kann,
und/oder

30 (K) durch einen Rest der Formel $-PO(OR)(OR')$ substituiert sind,
wobei

R und R' gleich oder verschieden geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl oder Benzyl bedeutet,

35 R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

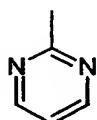
40 A für Phenyl oder für Tetrahydropyranil, Tetrahydrofuryl, Furyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylothio, Alkyloxyacetyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

45 und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{15}R^{16}$ substituiert sind,
worin

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

50 R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
und deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher
55 R^1 für einen Rest der Formel



wobei der oben aufgeführte Pyrimidylrest gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Isopropyl, Fluor, Amino, Cyano, Methoxy, Chlor, Hydroxymethyl oder durch einen Rest der Formel



DE 198 46 514 A 1

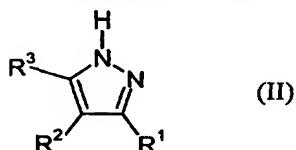
substituiert ist,
und der oben aufgeführte Pyrimidylrest R¹ 1- bis 3-fach gleich oder verschieden durch einen Rest der Formel -SO₂CH₃
oder durch einen Rest der Formel -PO(OH)₂, -PO(OMe)₂, -PO(OEt)₂ oder -PO(O*i*Pr)₂ substituiert ist,
R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring bilden und
A für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Cyano substituiert ist
und deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

5

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

10



15

in welcher
R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

20

D-CH₂-A (III)

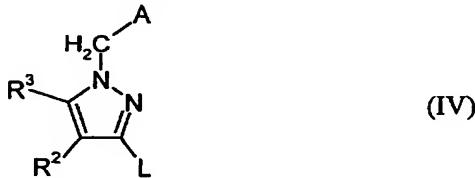
25

in welcher
A die oben angegebene Bedeutung hat,
und
D für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umsetzt,
oder

30

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

35



40

in welcher
A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
und
L für einen Rest der Formel -SnR¹⁷R¹⁸R¹⁹, ZnR²⁰, Iod oder Triflat steht,
worin
R¹⁷, R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-
atomen bedeuten,
und
R²⁰ Halogen bedeutet,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

45

50

R¹-T (V)

55

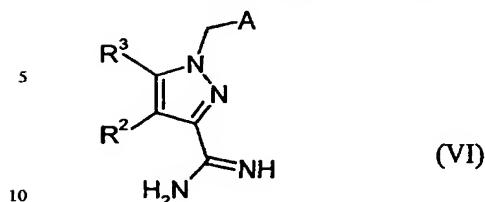
in welcher
R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,
und
im Fall L = SnR¹⁷R¹⁸R¹⁹ oder ZnR²⁰
T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,
und
im Fall L = Iod oder Triflat
T für einen Rest der Formel SnR¹⁷R¹⁸R¹⁹, ZnR²⁰ oder BR²¹R²² steht,
worin
R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ haben und mit dieser gleich oder
verschieden sind,
R²¹ und R²² gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5-
oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,
in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt,

60

65

DE 198 46 514 A 1

[C] Amidine der allgemeinen Formel (VI)



15
in welcher
A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Enaminen der allgemeinen Formel (VII)



20
in welcher
R¹ für einen der oben angegebenen Substituenten des 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus R¹ steht
und
Z für eine geeignete Abgangsgruppe wie Dimethylamino oder Hydroxyl steht,
umsetzt,
25
und gegebenenfalls die unter R¹, R², R³ und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder durch nucleophile Substitution variiert oder einführt.

30
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

35

40

45

50

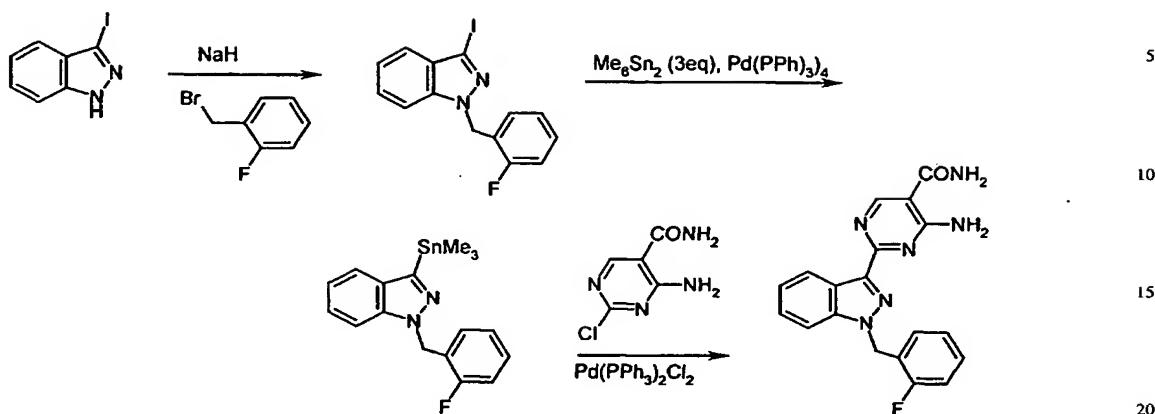
55

60

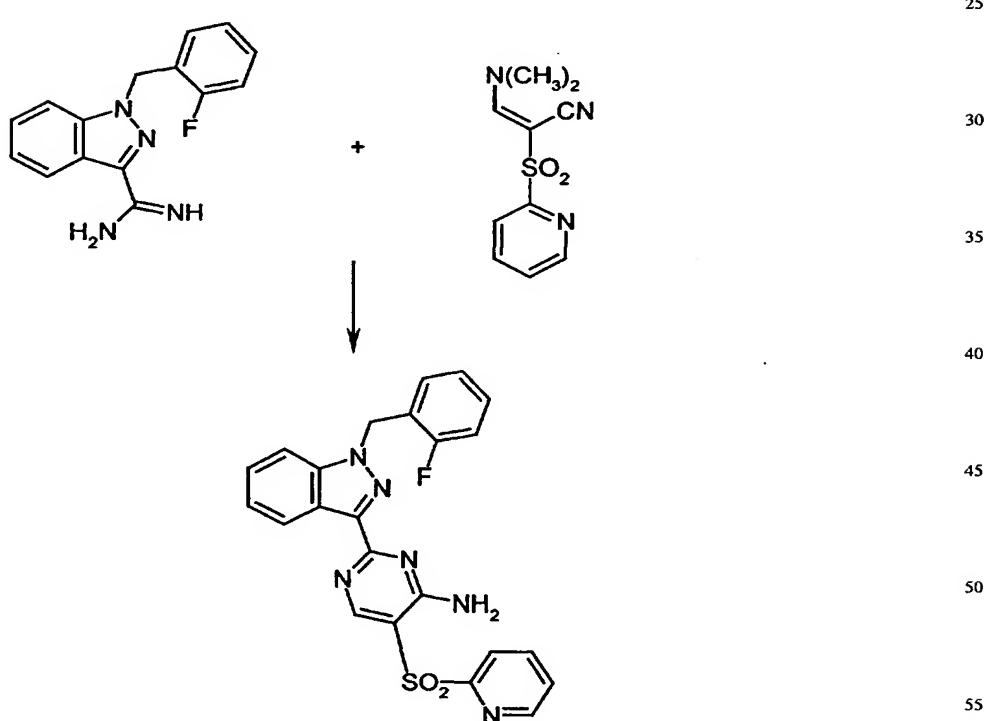
65

DE 198 46 514 A 1

[A] bzw. [B]



[C]:



Als Lösungsmittel für die einzelnen Schritte der Verfahren [A], [B] und [C] eignen sich hierbei inerte organische Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern.

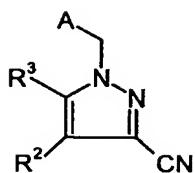
Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Alkohole wie Methanol und Ethanol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfractionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösungsmittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

Als Basen für die erfundungsgemäßen Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Na-

DE 198 46 514 A 1

- trium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)-amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcarbonat, Triethylamin und Natriumhydrid.
- 5 Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.
- Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.
- 10 Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.
- Als Säuren für die Cyclisierung eignen sich im allgemeinen Protonensäuren. Hierzu gehören bevorzugt anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit C₁-C₄ Alkylresten oder Arylresten wie beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure.
- 15 Die katalytische Hydrierung kann im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.
- 20 Die Chlorierung erfolgt im allgemeinen mit den üblichen Chlorierungsmitteln wie beispielsweise PCl₃, PCl₅, POCl₃ oder elementarem Chlor. Bevorzugt ist im Rahmen der Erfindung POCl₃.
- Im Fall, daß die Reste der Formeln -S(O)_cNR¹²R¹³ und -S(O)_cNR¹²R¹³ eingeführt werden sollen, werden die entsprechenden unsubstituierten Vorstufen zunächst mit Thionylchlorid umgesetzt. In einem weiteren Schritt erfolgt die Umsetzung mit den Aminen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise Dioxan. Im Fall c = 2 wird anschließend eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt. Die Umsetzungen erfolgen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 70°C und Normaldruck.
- 25 Die nucleophilen Substitutionen und Vilsmeierreaktionen werden nach üblichen, publizierten Methoden durchgeführt.
- Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Carbonyl zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-boranat, Diisobutylaluminumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.
- 30 Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.
- Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBAH, 0°C bis Raumtemperatur im Falle des NaBH₄.
- 35 Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.
- Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich insbesondere: Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylool, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfaktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.
- 40 Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von 110°C bis 150°C durchgeführt.
- 45 Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.
- Als Palladiumverbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung eignen sich im allgemeinen PdCl₂(P(C₆H₅)₃)₂, Palladium-bis-dibenzylidenaceton [(Pd(dba))₂], [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-Palladium(II)-chlorid (Pd(dppf)Cl₂) oder Pd(P(C₆H₅)₃)₄. Bevorzugt ist Pd(P(C₆H₅)₃)₄.
- 50 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar.
- Das Verfahren [C] erfolgt in einem Temperaturbereich von 55°C bis 120°C, vorzugsweise bei 80°C.
- Bei Verfahren [C] wird entweder die freie Amidin-Base eingesetzt. In diesem Falle fungieren die Enamine als Lösungsmittel. Oder die Amidine werden in Form ihrer Salze, bevorzugt Hydrochloride in Gegenwart einer Base, bevorzugt Natriummethanolat oder Kalium-tert.-butanolat in Alkoholen, bevorzugt Methanol oder tert.-Butanol umgesetzt.
- 55 Die Verwendung der Enole wird in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Toluol, mit der freien Amidin-Base umgesetzt.
- Das Verfahren [C] kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.
- 60 Die Amidine der allgemeinen Formel (VI) sind neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Sie können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

DE 198 46 514 A 1

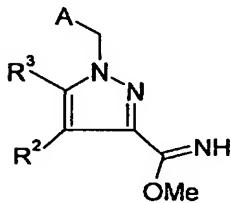


(VIII)

5

in welcher
A, *R*² und *R*³ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Natriummethanolat zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

10



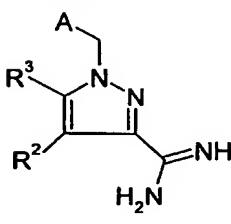
(IX)

15

20

in welcher
A, *R*² und *R*³ die oben angegebene Bedeutung haben,
umsetzt, in einem nächsten Schritt durch Umsetzung mit NH₄Cl und Eisessig in Alkoholen in das entsprechende Amidin HCl-Salz der allgemeinen Formel (X)

25



(X)

30

35

in welcher
A, *R*² und *R*³ die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt und in einem letzten Schritt mit Basen, vorzugsweise Natriumcarbonat versetzt.

Die Überführung des Nitrils in den Iminoether kann sowohl im Sauren, wie z. B. mit HCl/Alkohol-Gemischen wie im Basischen wie z. B. mit Methanol/Natriummethanolat erfolgen.

40

Die Darstellung des Pyrimidins erfolgt nach üblichen Methoden.

Hierbei kann man sowohl vom Iminoether ausgehen und diesen z. B. mit einem geeigneten Enamin umsetzen. Man kann aber auch den Iminoether zunächst mittels Ammoniak oder dessen Salzen in ein Amidin überführen und dieses entweder als freie Base oder als Salz mit Enaminen umsetzen.

45

Anstelle der Enamine der Formel (VII) können auch andere Aldehydäquivalente wie z. B. Acetale, Aminale, Enoether, Aldehyde oder Enole eingesetzt werden.

50

Die Enamine können z. B. aus C-H-aciden Verbindungen wie Acetonitrilderivaten nach bekannten Methoden durch Umsetzung mit Dimethylformamid-Derivaten wie z. B. Bis(dimethylamino)-tert.-butoxymethan, Dialkoxy-dialkylaminomethan hergestellt werden.

55

Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (IX) → (X) eignen sich Alkohole wie Methanol oder Ethanol. Bevorzugt ist Methanol.

50

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

55

Als Basen für die Freisetzung der freien Amidin-Basen aus den Hydrochloriden (IX) eignen sich anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören beispielsweise Alkalihydroxide wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalcarbonate wie Calciumcarbonat, Alkali-Alkoholate wie Kalium-tert.-butanolat. Bevorzugt sind Natriumcarbonat und Kalium-tert.-butanolat.

60

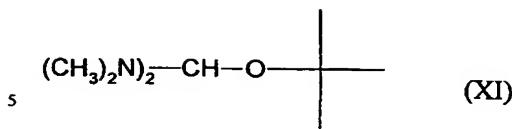
Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

65

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind neu und können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der Formel (XI)

DE 198 46 514 A 1



mit Verbindungen der Formel (XII)

- 10 Q'-CH₂-CN (XII)

worin

Q' für einen der vorstehend beschriebenen Substituenten von **R¹** steht, bei Temperaturen von 80 bis 120°C umsetzt.

- 15 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XI) und (XII) sind bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar.
 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IX) und (X) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.
 Die Verbindungen der Formel (VIII) können hergestellt werden, indem man die entsprechenden 3-Cyan-Indazole mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher

- 25 A die oben angegebene Bedeutung hat,
in inerten Lösemitteln, vorzugsweise mit Tetrahydrofuran in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid umgesetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transistorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erktile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

45 Darüber hinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnyder (1990) TIPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfundungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkungen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In *in vitro*-Untersuchungen an Zellen vaskulären Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne NO-Donor geprüft. Die antiaggregatorischen Eigenschaften wurden an mit Kollagen stimulierten menschlichen Thrombozyten gezeigt. Die gefäßrelaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vorkontrabinierten Kaninchena-

Primäre Endothelzellen wurden aus Schweineaorten durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmöglichkeit bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in 24-Loch Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert ($\sim 2 \times 10^5$ Zellen/Vertiefung). Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmöglichkeit abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen. Nach Entfernen der Ringerlösung wurden die Zellen in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP oder DEA/NO 1 μ M) 10 Minuten bei 37°C/5% CO₂ inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1 μ M) zu den Zellen pipettiert und weiter

DE 198 46 514 A 1

10 Minuten inkubiert. Nach Ende der Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und 4°C kalter Stoppuffer zu den Zellen gegeben. Die Zellen wurden dann 16 Stunden lang bei -20°C lysiert. Anschließend wurden die das intrazelluläre cGMP enthaltenden Überstände abgenommen und die cGMP-Konzentrationen durch das cGMP-SPA-System (Amersham Buchler, Braunschweig) bestimmt.

5

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂ × 2 H₂O: 1; MgSO₄ × 7 H₂O: 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃: 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfaßt, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC₅₀). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1%.

Die Verbindungen der Beispiele zeigen in diesem Rest IC₅₀-Werte von <10 µM.

10

15

20

Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300–350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i. p.) anästhetisiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden in Transcutol, Cremophor EL, H₂O (10%/20%/70%) in einem Volumen von 1 ml/kg oral verabreicht.

25

Wirkung auf den mittleren Blutdruck von wachen, spontan hypertensiven Ratten

Kontinuierliche Blutdruckmessungen über 24 Stunden wurden an spontan hypertonen 200–250 g schweren sich frei bewegenden weiblichen Ratten (MOL : SPRD) durchgeführt. Dazu waren den Tieren chronisch Druckaufnehmer (Data Sciences Inc., St. Paul, MN, USA) in die absteigende Bauchaorta unterhalb der Nierenarterie implantiert und der damit verbundene Sender in der Bauchhöhle fixiert worden.

30

Die Tiere wurden einzeln in Type III Käfigen, die auf den individuellen Empfängerstationen positioniert waren, gehalten und waren an einem 12-Stunden Hell/Dunkel-Rhythmus angepaßt. Wasser und Futter standen frei zur Verfügung.

35

Zur Datenerfassung wurde der Blutdruck jeder Ratte alle 5 Minuten für 10 Sekunden registriert. Die Meßpunkte wurden jeweils für eine Periode von 15 Minuten zusammengefaßt und der Mittelwert aus diesen Werten berechnet.

Die Prüfverbindungen wurden in einer Mischung aus Transcutol (10%), Cremophor (20%), H₂O (70%) gelöst und mittels Schlundsonde in einem Volumen von 2 ml/kg Körpergewicht oral verabreicht. Die Prüfdosen lagen zwischen 0,3–30 mg/kg Körpergewicht.

40

Thrombozytenaggregationshemmung in vitro

Zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurde einem Teil 3,8%iger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Das Blut wurde mit 900 U/min für 20 min zentrifugiert. Der pH Wert des gewonnenen plättchenreichen Plasmas wurde mit ACD-Lösung (Natriumcitrat/Citronensäure/Glucose) auf pH 6,5 eingestellt. Die Thrombozyten wurden anschließend abzentrifugiert und in Puffer aufgenommen und wiederum abzentrifugiert. Der Thrombozytenniederschlag wurde in Puffer aufgenommen und zusätzlich mit 2 mmol/l CaCl₂ versetzt.

45

Für die Aggregationsmessungen wurden Aliquots der Thrombozytensuspension mit der Prüfsubstanz 10 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde die Aggregation durch Zugabe von Kollagen in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidometrischen Methode nach Born (Born, G. V. R., J. Physiol. (London), 168, 178–195, 1963) bei 37°C bestimmt.

50

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

55

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

60

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

65

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

65

Die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikrover-

DE 198 46 514 A 1

kapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmasse vorhanden sein.

5 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzeldosis enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis 10, etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Beispiele

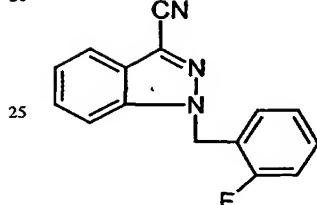
15

Ausgangsverbindungen

Beispiel 1A

1-(2-Fluorbenzyl)-3-cyanindazol

20



30

12,0 g (83,9 mmol) 3-Cyanindazol wurden unter Argon in 100 ml abs. THF gelöst und 20,6 g (109 mmol) 2-Fluorbenzylbromid zugegeben. Unter Eiskühlung wurden portionsweise 2,55 g (100 mmol) Natriumhydrid (95%) zugefügt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde am Rotationsverdampfer auf ca. ein Viertel des Volumens eingeengt und mit H₂O und Ethylacetat versetzt. Die wässrige Phase wurde nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte das Produkt.

Ausbeute: 19,5 g (93%)

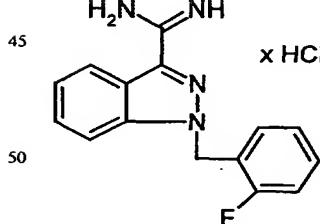
R_f-Wert: 0,69 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1)

40

Beispiel 2A

1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid

45



50

Eine aus 190 mg (8,26 mmol) und 30 ml abs. Methanol bereitete Natriummethanolat-Lösung wurde zu einer Lösung aus 20,0 g (79,9 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-cyanindazol in 200 ml Methanol gegeben und 22 h bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von 0,46 ml Essigsäure und 4,30 g NH₄Cl wurde weitere 24 h bei 40°C gerührt und die Mischung anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Aufnehmen des Rückstands in Aceton und Absaugen des verbleibenden Niederschlags lieferte nach Trocknung im Hochvakuum das Produkt in Form eines hellbeigen Pulvers.

Ausbeute: 20,5 g (84%)

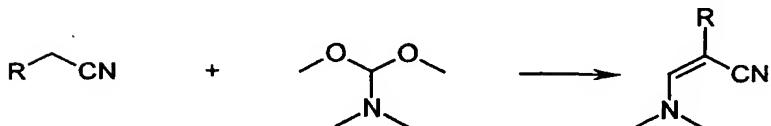
60 Smp.: >230°C

MS-EI: m/z (%) = 268 (31, M⁺ der freien Base), 251 (15), 109 (100).

65

DE 198 46 514 A 1

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 2-substituierten 3-Dimethylaminoacrylnitrilen



Zu einer Lösung von 5,95 g (50,0 mmol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal in 25 ml abs. Methanol werden unter Wasserkühlung 50,0 mmol 2-substituiertes Acetonitril-Derivat gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt.

10

Sulfone: Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Phosphonsäure-Ester: Die Lösung wird zunächst bei 40°C und 20 mbar am Rotationsverdampfer, dann bei Raumtemperatur am Hochvakuum vom Methanol befreit.

15

Beispiel 3A

Edukt	Produkt	Ausbeute	Smp.	
		88 %	128°C	20

25

Ausgangsverbindung 4A

1-(2-Fluorbenzyl)-3-iodindazol

				30
				35

35

20,0 g (82,0 mmol) 3-Iodindazol wurden unter Argon in 200 ml abs. THF gelöst, 2,49 g (97,6 mmol) Natriumhydrid (95%) zugefügt und 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 18,6 g (98,4 mmol) 2-Fluorbenzylbromid und Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde die Mischung mit Ethylacetat und ges. NaCl-Lösung versetzt. Die organische Phase wurde mit Wassergewaschen, über MgSO₄ getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt.

40

Ausbeute: 29,0 g (100%, Reinheit lt. GC: 80%)

45

R_f-Wert: 0,78 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1)

Ausgangsverbindung 5A

1-(2-Fluorbenzyl)-3-(trimethylstannylyl)indazol

				50
				55

55

23,6 g (67,0 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-iodindazol, 66,4 g Hexamethyldizin (203 mmol) und 8,00 g Pd(PPh₃)₄ wurden unter Argon-Atmosphäre in 680 ml 1,4-Dioxan über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung wurde mit 200 ml 1M wäßriger KF-Lösung und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Die Reinigung erfolgte in 3 Portionen durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 50 : 1).

60

Ausbeute: 16,6 g (64%, Reinheit der 3 Chargen lt. GC: 79–94%, Rest: PPh₃)

65

DE 198 46 514 A 1

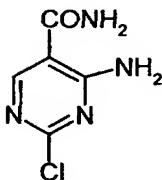
R_f-Wert: 0,95 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1)
Smp.: 71°C

Ausgangsverbindung 6A

5

4-Amino-2-chlorpyrimidin-5-carbonsäureamid

10



15

1,00 g 2,4-Dichlorpyrimidin-5-carbonsäurechlorid (4,73 mmol) wurden unter Argon in 10 ml 1,4-Dioxan gelöst und 15 Minuten lang bei 10°C Ammoniak eingeleitet. Nach zweitägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 700 mg (86%)

20

R_f-Wert: 0,06 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1)

MS-EI: m/z (%) = 172 (100, Cl, M⁺), 156 (71, Cl), 137 (22), 120 (28), 68 (31).

Herstellungsbeispiele

25

Beispiel 1

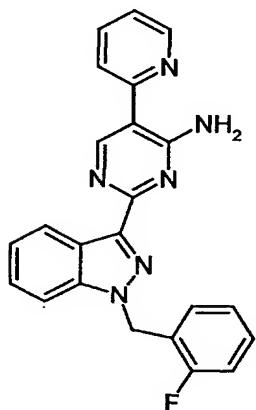
3-[4-Amino-5-(2-pyridyl)-2-pyrimidyl]-1-(2-fluorbenzyl)indazol

30

35

40

45



50

Unter Argon wurden 350 mg (2,00 mmol) Natriummethanolat-Lösung (30%, in Methanol) mit 5 ml abs. Methanol und 610 mg (2,00 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-indazol-3-amidiniumchlorid versetzt. Nach 5-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 346 mg (6,00 mol) 2-(2-Pyridyl)-3-dimethylaminoacrylnitril zugegeben und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abgesaugt und in Pentan verrührt. Erneutes Absaugen des Niederschlags und Trocknen im Hochvakuum lieferte das Produkt in Form eines hellen Feststoffs.

Ausbeute: 315 mg (40%)

MS-EI: m/z (%) = 396 (100, M⁺), 395 (49), 301 (28), 109 (28).

55

60

65

DE 198 46 514 A 1

Beispiel 2

3-[4-Amino-5-methansulfonyl-2-pyrimidyl]-1-(2-fluorbenzyl)indazol



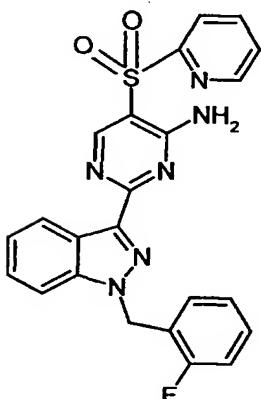
304 mg (1,00 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid, 174 mg (1,00 mmol) 2-Methansulfonyl-3-dimethylaminoacrylnitril, 5 ml tert.-Butanol und 123 mg (1,20 mmol) Kalium-tert.-butanolat wurden über Nacht bei 80°C gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser und Pentan gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 215 mg (54%)

MS-EI: m/z (%) = 397 (60, M⁺), 302 (30), 109 (100).

Beispiel 3

3-[4-Amino-5-(2-pyridylsulfonyl)-2-pyrimidyl]-1-(2-fluorbenzyl)indazol



304 mg (1,00 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid, 237 mg (1,00 mmol) 2-(2-Pyridylsulfonyl)-3-dimethylaminoacrylnitril, 5 ml tert.-Butanol und 123 mg (1,20 mmol) Kalium-tert.-butanolat wurden über Nacht bei 80°C gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und auf Kieselgel aufgezogen. Durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 20 : 1 → 1 : 1 → 0 : 100) konnte das Produkt isoliert werden.

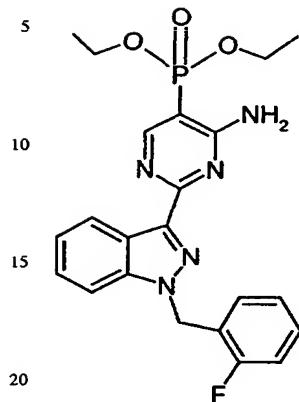
Ausbeute: 120 mg (26%)

MS-EI: m/z (%) = 460 (18, M⁺), 396 (47), 395 (47), 287 (30), 109 (100).

DE 198 46 514 A 1

Beispiel 4

4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)indazol-3-yl]pyrimidin-5-phosphonsäurediethylester



609 mg (2,00 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-aminiumchlorid, 464 mg (2,00 mmol) 1-Cyano-1-(dimethylamino)methylen-methanphosphonsäurediethylester, 10 ml tert.-Butanol und 246 g (2,40 mmol) Kalium-tert.-butanolat wurden über Nacht bei 80°C gerührt. Die Mischung wurde auf Kieselgel aufgezogen und durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 30 : 1 → 1 : 1) das Produkt isoliert.

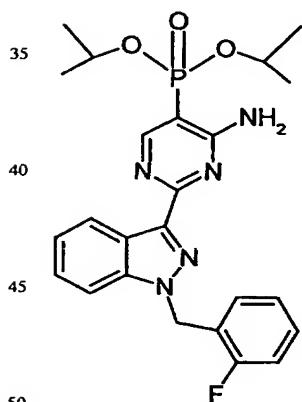
Ausbeute: 167 mg (18%)

$S_{mn} = 152^\circ$

MS-ESI: m/z (%) = 445 (100, M⁺), 109 (91)

Beispiel 5

4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)indazol-3-yl]pyrimidin-5-phosphonsäurediisopropylester



304 mg (1,00 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid, 260 mg (1,00 mmol) 1-Cyano-1-(dimethylamino)methylen-methanphosphonsäurediisopropylester, 5 ml tert.-Butanol und 123 mg (1,20 mmol) Kalium-tert.-butanolat wurden über Nachi bei 80°C gerührt. Die Mischung wurde auf Kieselgel aufgezogen und durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 20 : 1 → 1 : 1) das Produkt isoliert.

55 Ausbeute: 171 mg (35%)

Smp.: 182°C

MS-EI: m/z (%) = 483 (44, M⁺), 109 (100).

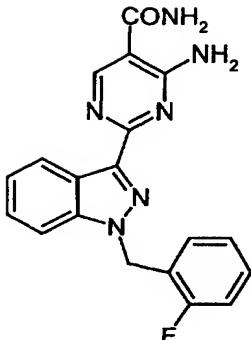
60

65

DE 198 46 514 A 1

Beispiel 6

4-Amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)indazol-3-yl]pyrimidin-5-carbonsäureamid



638 mg (1,64 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-(trimethylstannyl)indazol, 282 mg (1,64 mmol) 4-Amino-2-chlorpyrimidin-5-carbonsäureamid und 69,0 mg (0,10 mmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ wurden unter Argon in 17 ml DMF bei 150°C über Nacht gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung wurde mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die über $MgSO_4$ getrocknete organische Phase wurde auf Kieselgel aufgezogen und chromatographiert (Cyclohexan/Ethylacetat 50 : 1 → 1 : 1 → 0 : 100), wobei eine Produkt enthaltende Fraktion bei $R_f = 0,06$ isoliert wurde, die durch präparative HPLC weiter gereinigt wurde.

Ausbeute: 42 mg (7,1%)

R_f -Wert: 0,06 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1)

MS-EI: m/z (%) = 362 (100, M^+), 267 (25), 109 (81).

Patentansprüche

1. Heterocycl-methyl-substituierte Pyrazole der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R^1 für einen 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Stickstoffatomen steht, der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Wasserstoff, Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Mercapto, geradketiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Phenyl und/oder durch eine Gruppe der Formel

$-NR^4R^5$

substituiert ist, worin

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradketiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder durch geradketiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel $-NR^6$ enthalten kann,

worin

R^6 Wasserstoff oder geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und/oder durch geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradketiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-OR'$ substituiert sein kann,

worin

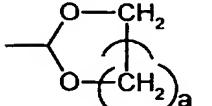
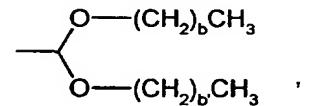
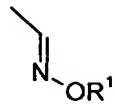
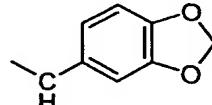
R^7 geradketiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-SiR^8R^9R^{10}$ bedeutet,

worin

R^8 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Koh-

DE 198 46 514 A 1

lenstoffatomen bedeuten,
und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

- 5   
- 10 oder $S(O)_2NR^{12}R^{13}$
 substituiert ist, worin
 b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,
 a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,
 R¹¹ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und
- 15 R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten
 oder
- 20 R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest -NR¹⁴ enthalten kann,
 worin
- 25 R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel
 
- 30 bedeutet,
 oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,
 und
- 35 der 6-gliedrige aromatische Heterocyclus R¹, welcher bis zu 3 Stickstoffatome enthält, 1- bis 3-fach gleich oder verschieden durch
 (A) geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 7 bis 20 Kohlenstoffatomen,
 geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen und 1 bis 2 Doppelbindungen,
 geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen und 1 bis 2 Dreifachbindungen,
 wobei Alkenyl bzw. Alkinyl eine Doppel- bzw. Dreifachbindung am Anknüpfungspunkt zum Heterocyclus R¹ besitzen,
 Cycloalkoxy mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,
 oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
 wobei die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkoxy- und Aryl-Reste ihrerseits gegebenenfalls und im Fall Aryl = Phenyl zwingend substituiert sind durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Mercaptyl, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen,
 durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
 45 durch 5- bis 6-gliedrige Hetaryl, mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
 und/oder
 50 durch eine Gruppe der Formel

- 55 NR^aR^b
 worin
 R^a und R^b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei diese gegebenenfalls durch
 Hydroxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
 oder
- 60 R^a und R^b gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist und der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^c enthält,
 worin

DE 198 46 514 A 1

R^c Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
und/oder
durch eine Gruppe der Formel

-OR^d

5

worin

R^d geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -Si-R^eR^fR^g bedeutet,

worin

R^e, R^f und R^g gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder

(B) durch einen 3- bis 14-gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der gesättigt oder ungesättigt sein kann und 1 bis 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthält und gegebenenfalls durch Halogen, Phenyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, -NR^hRⁱ,

wobei

R^h und Rⁱ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten

oder

R^h und Rⁱ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^j enthält,

worin

R^j Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
und/oder

20

(C) durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, welches zwangsläufig durch eine oder mehrere der folgenden Gruppen

Formyl, Mercaptyl, Nitro, Cyano, cyclisches Acyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Acylamino mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy carbonyl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,

Phenyl, welches gegebenenfalls durch

Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, das gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist; -NR^kR^l, wobei einer der Reste R^k und R^l Wasserstoff sein kann und der andere oder beide voneinander unabhängig geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R^k und R^l gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^m enthält,

worin

R^m Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
substituiert ist;

30

und/oder

(D) durch Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits substituiert ist,
durch Hydroxy, -NRⁿR^o, wobei Rⁿ und R^o gleich oder verschieden Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen sein können oder Rⁿ und R^o gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^p ent- hält,

worin

R^p Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
und/oder

40

(E) durch halogen-substituiertes Acyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, Arylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei der Arylrest gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist; Heteroarylthio, mit 5- bis 6-gliedrigem Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, substituiert ist,
und/oder

50

(F) durch einen Rest der Formel

60

-SO₂R^q oder -SOR^r

65

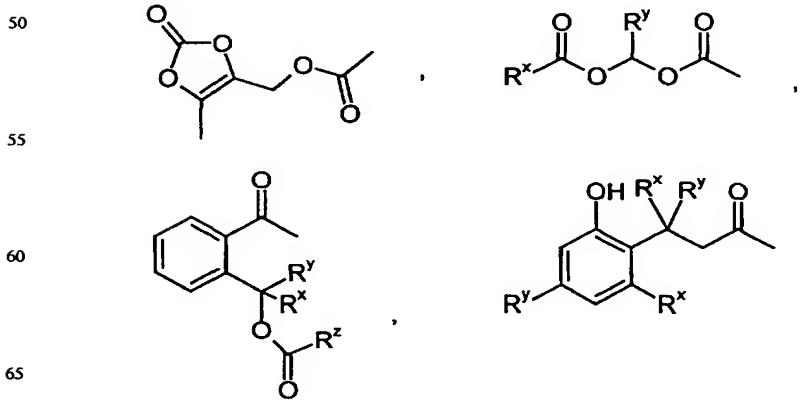
substituiert ist,

wobei

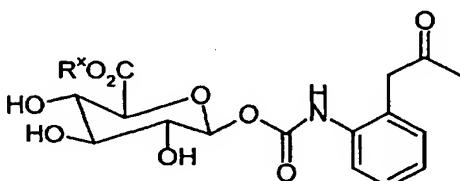
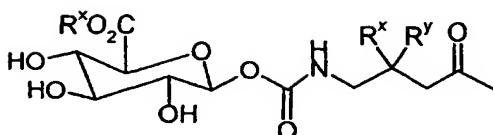
R^q und R^r geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,

DE 198 46 514 A 1

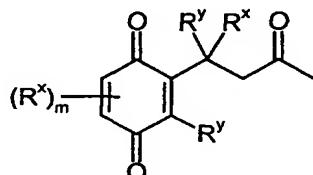
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches gegebenenfalls durch
5 Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten
und/oder
(G) durch einen Rest -SO₃H substituiert ist
und/oder
10 (H) durch einen Rest -CON=C(NH₂)₂ oder -C=NH(NH₂) substituiert ist
und/oder
(I) durch einen Rest -CONR^sR^t substituiert ist,
wobei
15 R^s und R^t gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen bedeuten,
wobei die besagten Alkyl- oder Cycloalkylreste gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen,
20 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
25 substituiert sind,
und/oder
R^s und R^t Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
30 und/oder
R^s und R^t 3- bis 10-gliedriges gesättigtes, teilweise ungesättigtes oder gänzlich ungesättigtes Heterocyclyl mit 1 bis 5 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S; SO, SO₂ bedeuten, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
35 und/oder
R^s und R^t gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^u enthält,
wobei
40 R^u Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
und/oder
(J) durch einen Rest der Formel -NR^vR^w substituiert ist,
wobei
45 R^v und R^w gleich oder verschieden sein können und geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, -SO₂-Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Alkoxy alkyl mit insgesamt bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Acyloxymethyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Acylrest (bevorzugt Pivaloyloxymethyl) oder folgende Reste



DE 198 46 514 A 1



$R^x-O-CH(R^y)-O-CO-$



15

20

25

bedeuten,
worin

R^x und R^y gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und

R^z geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder einer der Reste R^v und R^w gegebenenfalls Wasserstoff bedeuten kann,
und/oder

(K) durch einen Rest der Formel -PO(OR)(OR') substituiert ist,
wobei

R und R' gleich oder verschieden geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxy, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatoren substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-S(O)_cNR^{12}R^{13}$ substituiert sind, worin c', R^{12} und R^{13} die oben angegebene Bedeutung von c, R^{12} und R^{13} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

A für Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacetyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_d-NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

worin

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,
deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

40

45

50

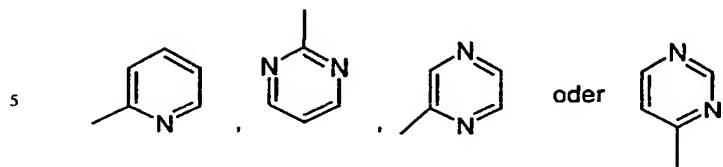
55

60

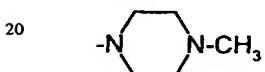
2. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (I), in welcher
 R^1 für einen Rest der Formel

65

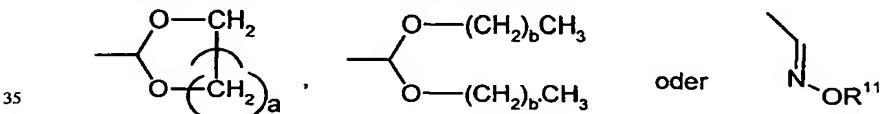
DE 198 46 514 A 1



stehi,
 10 die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Wasserstoff, Formyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl und/oder durch eine Gruppe der Formel -NR⁴R⁵ substituiert sind, worin
 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
 R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morphinring oder einen Rest der Formel



bilden
 25 und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Fluor, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁷ substituiert sein kann, worin
 R⁷ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 30 und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert sind, worin
 b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,
 a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,
 40 R¹¹ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, und die oben unter R¹ aufgeführten 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclen 1- bis 3-fach gleich oder verschieden durch
 (A) geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen,
 geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen mit einer Doppelbindung,
 45 geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung, wobei Alkenyl bzw. Alkinyl eine Doppel- bzw. Dreifachbindung am Anknüpfungspunkt zum Heterocyclus R¹ besitzen,
 Cycloalkyloxy mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,
 oder substituiertes Phenyl substituiert sind,
 50 wobei die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Cycloalkyloxy-Reste ihrerseits gegebenenfalls und der Phenylrest zwingend substituiert sind durch Carboxyl, Hydroxy, Mercaptyl, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen,

durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
 55 durch 5- bis 6-gliedriges Hetaryl, mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder
 durch eine Gruppe der Formel

60 -NR^aR^b

worin
 R^a und R^b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei diese gegebenenfalls durch
 Hydroxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl

DE 198 46 514 A 1

oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
 oder
 R^a und R^b gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden,
 der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^c enthält,
 worin
 R^c Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 und/oder durch eine Gruppe der Formel

5

-OR^d

worin
 R^d geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 und/oder
 (B) durch einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert sind, der gesättigt oder ungesättigt sein
 kann und 1 bis 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthält und gegebenenfalls durch
 Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, -NR^bRⁱ,
 wobei
 R^b und R^i gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Al-
 kyl oder Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten

10

oder
 R^n und R^i gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der
 gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NRⁱ enthält,
 worin
 R^j Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 und/oder
 (C) durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, welches
 zwingend durch eine oder mehrere der folgenden Gruppen
 Mercaptetyl, Nitro, Cyano, cyclisches Acyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Acyl
 mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Acylamino mit 6 bis 10 Kohlenstoff-
 atomen, Alkoxy carbonyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, cycli-
 sches Alkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,
 Phenyl, welches gegebenenfalls durch
 Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen sub-
 stituiert ist;

15

5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, das gegebenenfalls durch Fluor,
 Chlor, Brom, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;
 -NR^kR^l, wobei einer der Reste R^k und R^l Wasserstoff sein kann und der andere oder beide unabhängig vonein-
 ander geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 8 Koh-
 lenstoffatomen bedeuten oder R^k und R^l gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättig-
 ten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der
 Formel -NR^m enthält,
 worin
 R^m Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 substituiert ist,

20

und/oder
 (D) durch Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits substituiert ist durch
 Hydroxy, -NRⁿR^o, wobei Rⁿ und R^o gleich oder verschieden Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder
 cyclisches Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen sein können oder Rⁿ und R^o gemeinsam mit
 dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich
 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^p enthält,
 worin
 R^p Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 und/oder
 (E) durch halogensubstituiertes Acyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit bis zu 10 Kohlenstoff-
 atomen, Arylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei der Arylrest gegebenenfalls durch Fluor, Chlor,
 Brom, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, Heteroarylthio, mit 5- bis 6-glied-
 rigem Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O oder S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor,
 Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
 substituiert sind und/oder
 (F) durch einen Rest der Formel

25

-SO₂R^q oder -SOR^r

substituiert sind,
 wobei
 R^q und R^r geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 8
 Kohlenstoffatomen,
 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit 1 bis 6

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 198 46 514 A 1

Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten

und/oder

(G) durch einen Rest $-\text{SO}_3\text{H}$ substituiert sind

und/oder

(I) durch einen Rest $-\text{CONR}^s\text{R}^t$ substituiert sind,
wobei

R^s und R^t gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die besagten Alkyl- oder Cycloalkylreste gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen,

15 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

20 oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
substituiert sind,
und/oder

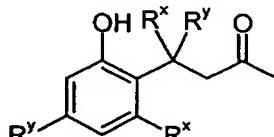
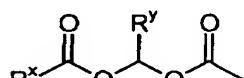
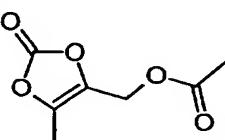
25 R^s und R^t Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
und/oder

30 R^s und R^t 3- bis 8-gliedriges gesättigtes Heterocyclyl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bedeuten; welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
und/oder

35 R^s und R^t gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel $-\text{NR}^u$ enthält,
wobei

40 R^u Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
(J) durch einen Rest der Formel $-\text{NR}^v\text{RR}^w$ substituiert sind,
wobei

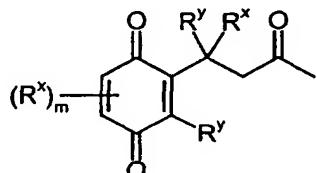
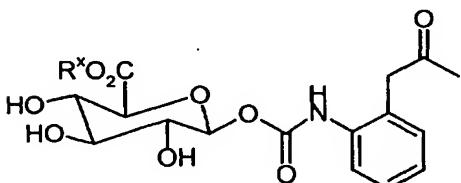
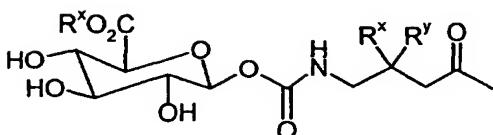
R^v und R^w gleich oder verschieden sein können und geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, $-\text{SO}_2$ -Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Alkoxy alkyl mit insgesamt bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Acyloxymethyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Acylrest (bevorzugt Pivaloyloxymethyl) oder folgende Reste



60

65

DE 198 46 514 A 1



5

10

15

20

25

bedeuten,

worin

R^x und R^y gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

in eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und

R^z geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet,

oder einer der Reste R^v und R^w gegebenenfalls Wasserstoff bedeuten kann,

(K) durch einen Rest der Formel $-PO(OR)(OR')$ substituiert sind,

wobei

R und R' gleich oder verschieden geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

A für Phenyl oder für Tetrahydropyranyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Piperazinyl oder Pyridyl steht, der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

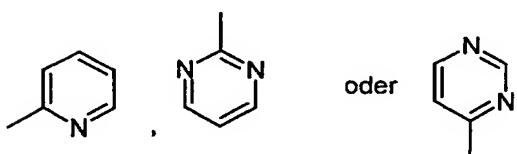
und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{15}R^{16}$ substituiert sind,

worin

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (I), in welcher
 R^1 für einen Rest der Formel



DE 198 46 514 A 1

steht,

wobei die aufgeführten 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclen R¹, gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Wasserstoff, Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Methylamino, Amino, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Azido oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Acylamino mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



15 substituiert sind,

15 und die oben unter R¹ aufgeführten 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclen 1- bis 3-fach, gleich oder verschieden durch

(A) geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung,

geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung, wobei Alkenyl bzw. Alkinyl ihre Doppel- bzw. Dreifachbindung am Anknüpfungspunkt zum Heterocyclus R¹ besitzen,

Cycloalkyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, substituiertes Phenyl substituiert sind,

wobei die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Cycloalkyloxy-Reste ihrerseits gegebenenfalls und der Phenylrest zwingend substituiert ist durch Carboxyl, Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen,

durch Phenyl, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

30 durch 5- bis 6-gliedriges Hetaryl, mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder

durch eine Gruppe der Formel



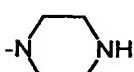
worin

R^a und R^b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei diese gegebenenfalls durch

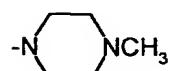
Hydroxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

oder

45 R^a und R^b gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus der Formel



55 oder



bilden

und/oder durch eine Gruppe der Formel



worin

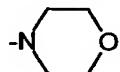
DE 198 46 514 A 1

R^d geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen und/oder

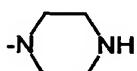
(B) durch einen 5- bis 6-gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert sind, der gesättigt oder ungesättigt sein kann und 1 bis 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthält und gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Phenyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, -NR^bRⁱ, wobei

R^b und Rⁱ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten oder

R^b und Rⁱ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel

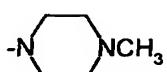


5



15

oder



25

bilden
und/oder

(C) durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, welches zwingend durch eine oder mehrere der folgenden Gruppen

30

Cyano, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,

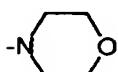
Phenyl, welches gegebenenfalls durch

Fluor, Chlor, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

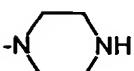
35

5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, -NR^kR^l, wobei einer der Reste R^k und R^l Wasserstoff sein kann und der andere oder beide unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R^k und R^l gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus der Formel

40

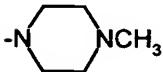


45



50

oder



55

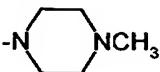
bilden
und/oder

(D) durch Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits substituiert ist durch Hydroxy, -NR^aR^o, wobei R^a und R^o gleich oder verschieden Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen sein können oder R^a und R^o gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus der Formel

60

65

DE 198 46 514 A 1



bilden
und/oder

20 (E) durch halogensubstituiertes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenylthio, wobei der Phenylrest gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist; Heteroarylthio mit 5- bis 6-gliedrigem Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist; substituiert sind,
und/oder

25 (F) durch einen Rest der Formel

$-\text{SO}_2\text{R}^q$ oder $-\text{SOR}^r$

30 substituiert sind,
wobei

R^q und R^r geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten,
und/oder

35 (G) durch einen Rest $-\text{SO}_3\text{H}$ substituiert sind
und/oder

40 (I) durch einen Rest $-\text{CONR}^s\text{R}^t$ substituiert sind,
wobei

45 R^s und R^t gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
wobei die besagten Alkyl- oder Cycloalkylreste gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen,

50 Phenyl, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist;
oder durch 5- bis 6-gliedriges Heterocycl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
substituiert sind,
und/oder

55 R^s und R^t Phenyl bedeutet, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
und/oder

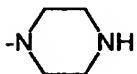
60 R^s und R^t 3- bis 6-gliedriges gesättigtes Heterocycl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bedeuten;
welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
und/oder

65 R^s und R^t gemeinsam mit dem Stickstoffatom eine Gruppe der Formel

DE 198 46 514 A 1

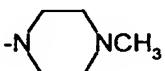


5



10

oder

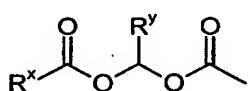
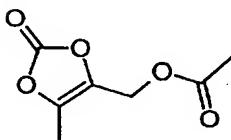


15

bilden
und/oder

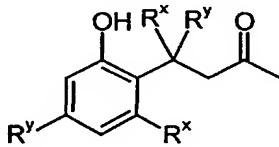
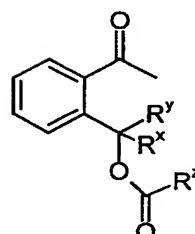
(J) durch einen Rest der Formel -NR^xR^y substituiert sind,
wobei

R^x und R^y gleich oder verschieden sein können und Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, SO₂-Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Acyloxymethyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Acylrest (bevorzugt Pivaloyloxymethyl) oder folgende Reste



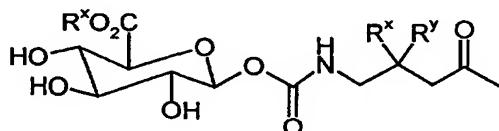
25

30

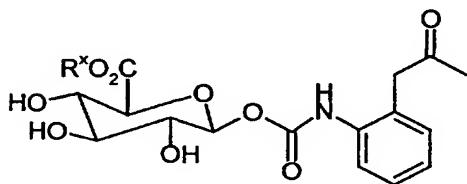


35

40



45



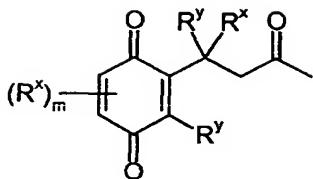
50

55



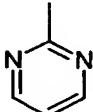
60

65



10 bedeuten,
wobei
R^x und R^y gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
R^z für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cy-
15 clohexyl oder Aryl und
m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und/oder
einer der Reste R^v und R^w gegebenenfalls Wasserstoff bedeuten kann,
und/oder
(K) durch einen Rest der Formel -PO(OR)(OR') substituiert sind,
20 wobei
R und R' gleich oder verschieden geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-
atomen oder Phenyl oder Benzyl bedeutet,
R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich
oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy,
25 oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Phenyl oder gerad-
kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hy-
droxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu
3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
A für Phenyl oder für Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuryl, Furyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu
30 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Al-
kyloxyacetyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro,
Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert
sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl
35 mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_d-NR¹⁵R¹⁶ substituiert sind,
worin
d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl
mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
40 und deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (I), in welcher
R¹ für einen Rest der Formel



50 wobei der oben aufgeführte Pyrimidylrest gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Isopropyl, Fluor, Amino, Cyano, Methoxy, Chlor, Hydroxymethyl oder durch einen Rest der Formel



substituiert ist,
und der oben aufgeführte Pyrimidylrest R¹ 1- bis 3-fach gleich oder verschieden durch einen Rest der Formel -SO₂CH₃ oder durch einen Rest der Formel -PO(OH)₂, -PO(OMe)₂, -PO(OEt)₂ oder -PO(O*i*Pr)₂ substituiert ist,

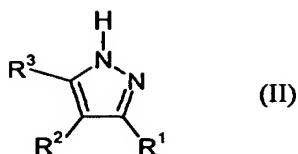
60 R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring bilden und

A für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Cyano substituiert ist
und deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
zeichnet, daß man

65 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

DE 198 46 514 A 1



5

in welcher
R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

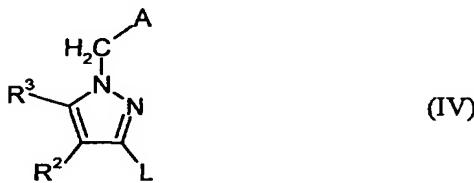
10

D-CH₂-A (III)

15

in welcher
A die oben angegebene Bedeutung hat,
und
D für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umsetzt,
oder
[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

20



25

in welcher
A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
und
L für einen Rest der Formel -SnR¹⁷R¹⁸R¹⁹, ZnR²⁰, Iod oder Triflat steht,
worin
R¹⁷, R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
und
R²⁰ Halogen bedeutet,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

30

35

40

R¹-T (V)

45

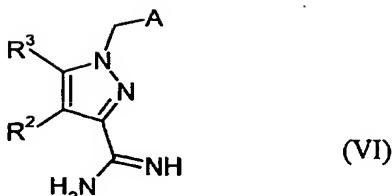
in welcher
R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,
und
im Fall L = SnR¹⁷R¹⁸R¹⁹ oder ZnR²⁰
T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,
und
im Fall L = Iod oder Triflat
T für einen Rest der Formel SnR¹⁷R¹⁸R¹⁹, ZnR²⁰ oder BR²¹R²² steht,
worin
R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
R²¹ und R²² gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,
in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umsetzt,
[C] Amidine der allgemeinen Formel (VI)

50

55

60

65



in welcher
A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Enaminen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher
R¹' für einen der oben angegebenen Substituenten des 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus R¹ steht
und
Z für eine geeignete Abgangsgruppe wie Dimethylamino oder Hydroxyl steht,
umsetzt,
und gegebenenfalls die unter R¹, R², R³ und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vor-
zugsweise durch Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder durch nucleophile Substitu-
tion variiert oder einführt.

20

6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

7. Arzneizubereitungen enthaltend eine Kombination aus mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 und mindestens einem organischen Nitrat oder einem NO-Donor.

30

8. Arzneizubereitungen enthaltend eine Kombination aus mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 und Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.

9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

35

10. Verwendung gemäß Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.

11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 9 oder 10 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas.

40

45

50

55

60

65